

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



⑫ **RÉPUBLIQUE FRANÇAISE**  
**INSTITUT NATIONAL**  
**DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**  
**PARIS**

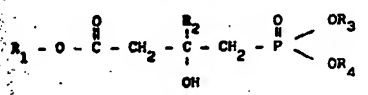
⑪ N° de publication : **2 596 393**  
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)  
⑫ N° d'enregistrement national : **86 05022**  
⑬ Int Cl<sup>4</sup> : C 07 F 9/38, 9/40; A 61 K 31/66.

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

⑭ Date de dépôt : 1 <sup>er</sup> avril 1986. ⑮ Priorité :  ⑯ Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 40 du 2 octobre 1987. ⑰ Références à d'autres documents nationaux apparentés :	⑱ Demandeur(s) : <i>SANOFI, société anonyme.</i> — FR.  ⑲ Inventeur(s) : Jean Courregelongue, Daniel Frehel, Jean-Pierre Maffrand, Raymond Paul et Isabelle Rico.  ⑳ Titulaire(s) :  ㉑ Mandataire(s) : Armand Amselem, Sanofi.
--	--

⑳ **Dérivés de l'acide hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 butanoïque, leur procédé de préparation, leur application comme médicament et les compositions les renfermant.**

㉒ L'invention est relative à des dérivés de l'acide hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 butanoïque, à un procédé pour les préparer, à leur application comme médicaments et aux compositions les renfermant. Ces dérivés répondent à la formule générale :

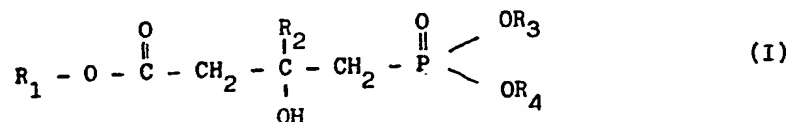


pharmaceutiquement acceptables.  
L'invention est également relative à leur application à titre de médicaments et aux compositions les renfermant.

FR 2 596 393 - A1

dans laquelle :  
— R<sub>1</sub> peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, linéaire ou ramifié, saturé ou non, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.  
— R<sub>2</sub> peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, saturé ou non, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.  
— R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent être ensemble ou indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, saturé ou non, un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substitué ou l'une de ses formes stéréoisomères ainsi que les sels d'addition avec les bases minérales ou organiques

L'invention est relative à des dérivés de l'acide hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 butanoïque, à un procédé pour les préparer, à leur application comme médicament et aux compositions les renfermant. Ces dérivés repondent à la formule générale :



dans laquelle :

- $R_1$  peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.
- $R_2$  peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.
- $R_3$  et  $R_4$  peuvent être ensemble ou indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substitué.

Dans le cas où  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont l'hydrogène, l'invention comprend aussi des sels d'addition avec des bases minérales telles que des hydroxydes alcalins notamment les hydroxydes de sodium, de potassium, de calcium, de magnésium ou des bases organiques pharmaceutiquement acceptables.

Par groupe alcoyle inférieur on entend une chaîne hydrocarbonée saturée en  $C_1$  à  $C_6$  telle que méthyle, éthyle, isopropyle, isobutyle, tertibutyle, n-hexyle, butyryle-2, ou insaturée en  $C_2$  à  $C_6$  telle que vinyle, allyle, éthylnyle, propargyle, crotyle, méthyl-2 crotyle, méthyl-2 allyle.

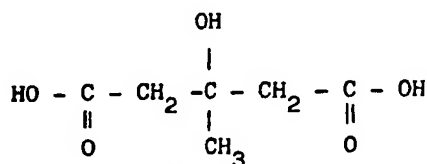
Par groupe aralcoyle on entend un groupe benzyle, phénéthyle.

Par groupe aryle on entend phényle alpha-naphtyle, bêta-naphtyle.

Les composés de formule (I) ci-dessus, comportant au moins un centre asymétrique peuvent exister sous forme de plusieurs stéréoisomères (énantiomères, diastéréoisomères). L'invention concerne aussi bien chaque stéréoisomère que leur mélange.

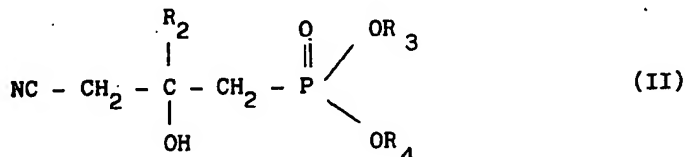
L'athérosclérose et ses complications constituent un problème grandissant dans le domaine de la santé publique. La découverte de cholestérol dans les artères atteintes et l'observation expérimentale de l'induction de l'athérosclérose par le cholestérol ont été les premières indications sur le rôle de ce stéroïde dans ce type de pathologie. Le contrôle ou l'inhibition de la synthèse endogène du cholestérol peut être atteint par l'inhibition de la HMG-CoA réductase, enzyme-clé catalysant l'étape principale, limitant la vitesse, dans la biosynthèse du cholestérol

chez les mammifères (V.W. RODWELL et al. Adv. Lipid. Res. 1976, 14, 1). L'inhibition de la HMG-CoA réductase entraîne une diminution du pool de cholestérol intracellulaire et donc une augmentation des besoins cellulaires en cholestérol. Pour satisfaire à ces besoins, les cellules synthétisent des récepteurs LDL pour capter le cholestérol exogène ; il en résulte une augmentation importante du catabolisme des LDL et une réduction des taux de cholestérol plasmatique. C'est ainsi que le méglutol ou acide hydroxy-3 méthyl-3 glutarique de formule :

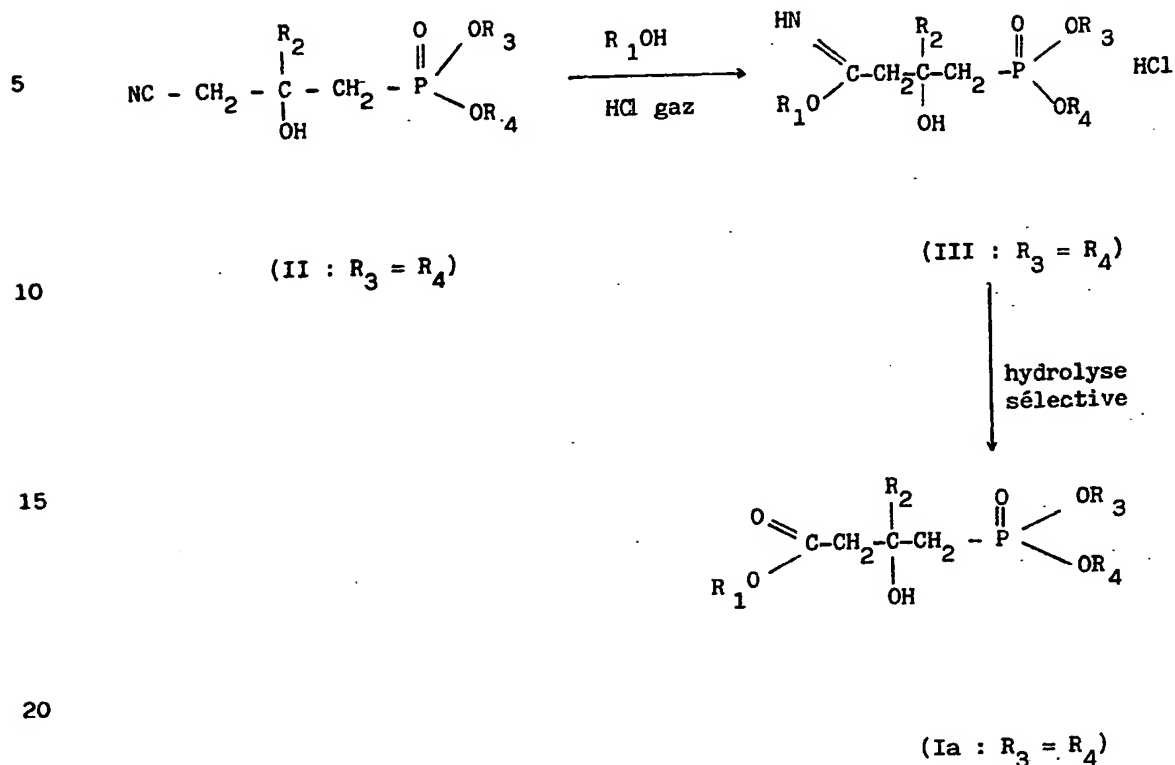


analogue non phosphonique des dérivés de l'invention, possède une activité hypocholestérolémiant (Z. BEG., P. LUPIEN, Biochem. Biophys. Acta 1972, 260, 439 ; Z. BEG, M. SIDDIQI, Experientia 1967, 23, 380 ; 1968, 24, 15), qui serait liée à l'inhibition de la HMG-CoA réductase. Les composés de l'invention de formule (I) apparaissent comme de bien meilleurs hypocholestérolémiants que le méglutol au niveau plasmatique et tissulaire.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) ci-dessus caractérisé en ce que l'on prépare les esters de formule (Ia) dans lesquels  $R_1$  représente un radical alcoyle,  $R_2$  représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou aralcoyle,  $R_3$  et  $R_4$  ont la même valeur et représentent un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle, par transformation des nitriles de formule générale (II) dans laquelle  $R_2$  représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou aralcoyle,  $R_3$  et  $R_4$  ont la même valeur et représentent un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle :



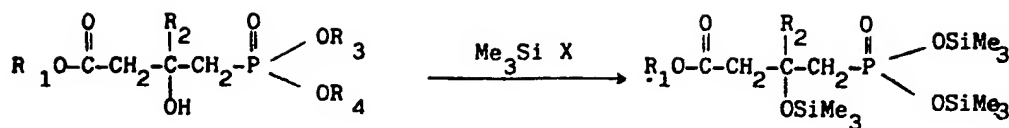
en imidoesters de formule (III) que l'on hydrolyse sélectivement en esters de formule (Ia) selon le schéma réactionnel :



25 Cette transformation du nitrile (II) en imidoester (III) s'effectue en présence d'un grand excès d'une solution saturée de gaz chlorhydrique dans l'alcool  $\text{R}_1\text{OH}$  à des températures comprises entre  $0^\circ$  et  $5^\circ\text{C}$  pendant 5 à 18 heures. L'hydrolyse de l'imidoester (III) s'opère en versant le milieu réactionnel sur de l'eau glacée et conduit aux esters de l'invention (Ia).

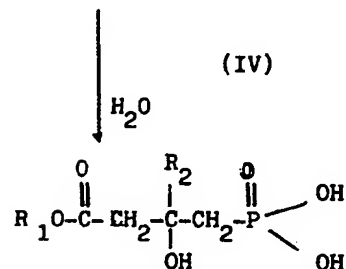
30 Le clivage sélectif de la fonction phosphonate des esters de formule (Ia) conduit aux acides phosphoniques de formule (Ib) dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  ont les significations décrites ci-dessus, selon le schéma réactionnel ci-après.

35



(Ia :  $R_3 = R_4$ )

( $R_1 \neq H$ )

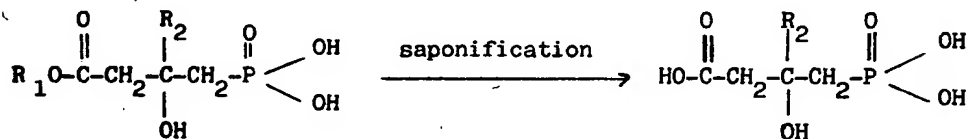


(Ib :  $R_3 = R_4 = H$ )

( $R_1 \neq H$ )

Cette hydrolyse sélective s'opère par réaction avec un halogénure de triméthylsilyle  $Me_3SiX$ , dans laquelle X est un halogène notamment le chlore, le brome ou l'iode, dans un solvant inerte, rigoureusement anhydre, tel que le dichlorométhane, le diméthylformamide, l'acétonitrile, à des températures comprises entre 10° et 25°C, pendant 2 à 15 heures. L'hydrolyse du dérivé silicié intermédiaire (IV) s'opère en versant le milieu réactionnel sur de l'eau glacée et en abandonnant le milieu réactionnel à température ambiante pendant 2 à 5 heures, sous atmosphère inerte.

Après neutralisation, la saponification de la fonction ester du composé (Ib) conduit aux acides de l'invention de formule (Ic) dans laquelle  $R_2$  a les valeurs définies ci-dessus :



(Ib :  $R_3 = R_4 = H$ )

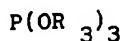
(Ic :  $R_1 = R_3 = R_4 = H$ )

Cette saponification s'effectue dans un milieu hydroalcoolique  $H_2O - ROH$ , dans lequel ROH est un alcool inférieur tel que l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol, en présence de trois équivalents d'un hydroxyde alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, à la température ambiante ( $25^{\circ}C$ ) sous atmosphère inerte.

Les nouveaux nitriles de formule (II) sont obtenus par un procédé consistant :

a) à alkyler un phosphite de formule (V) :

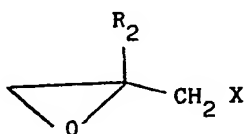
10



(V)

dans laquelle  $R_3$  représente un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle par un  $\alpha$ -halogéno-oxirane de formule générale (VI) :

15

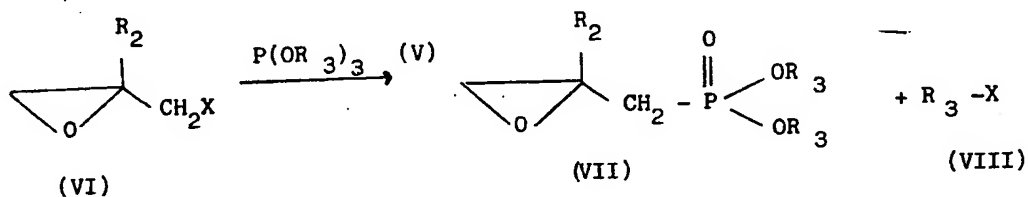


(VI)

20

dans laquelle  $R_2$  a les valeurs définies ci-dessus et X est un halogène notamment le chlore, le brome ou l'iode, pour donner le phosphonate de formule (VII), selon le schéma réactionnel :

25



(VI)

(VII)

(VIII)

30

Cette condensation s'opère en chauffant le mélange des deux réactifs (VI) et (V) à une température telle que l'halogénure  $R_3X$  (VIII) formé est éliminé au fur et à mesure de sa formation par distillation à la pression ordinaire.

Les  $\alpha$ -halogéno-oxiranes ( $R_2 = H$ ) sont préparés selon un procédé décrit dans la littérature (Organic Synthesis al. Vol.II, page 256, Ed. N. RABJOHN, John Wiley and Sons Inc. N.Y.).

35

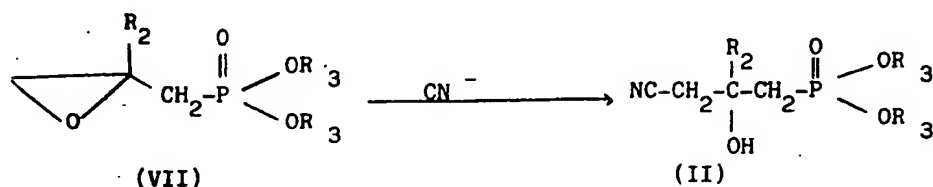
Les halogéno-oxiranes ( $R_2 \neq H$ ) sont préparés selon une adaptation des procédés décrits dans la littérature (E.P. ADAMS et al. J. Chem., Soc., 1960, 2649 ; A.K. YAVROUIAN et al. Synthesis 1981, 791).

40

Les phosphites  $P(OR_3)_3$  dans lesquels  $R_3$  peut être un groupe alcoyle inférieur ramifié ou non, saturé ou non, un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substitué sont préparés selon la méthode de A.H. FORD-MOORE et B.J. PERRY (Organic Synthesis al. Vol. 4, 955, Ed. N. RABJOHN, John Wiley and Sons Inc. N.Y. 1963).



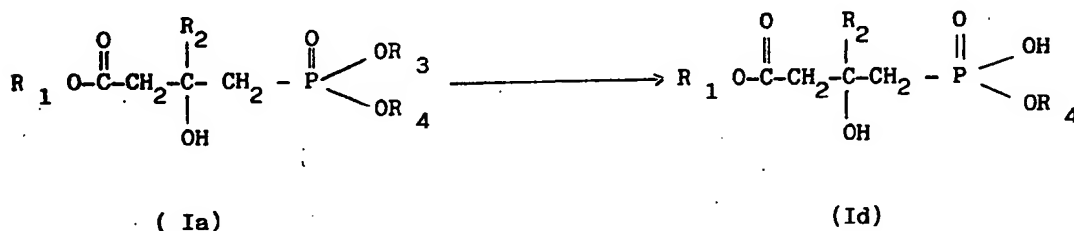
b) à ouvrir l'époxyde du composé (VII) par attaque nucléophile de l'anion cyanure  $\text{CN}^-$ , sous forme de cyanure alcalin pour donner le nitrile de formule (II) selon le schéma réactionnel :



dans laquelle  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  ont les mêmes valeurs décrites ci-dessus.

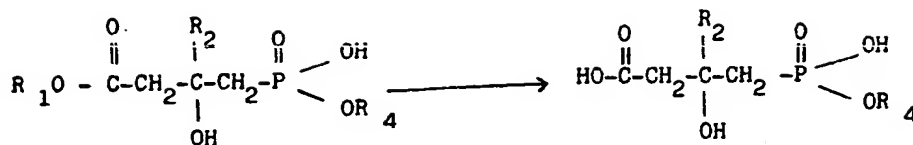
Cette réaction s'opère en atmosphère inerte, dans l'eau en présence d'acide faible, notamment l'acide acétique, à des températures comprises entre  $0^\circ$  et  $10^\circ\text{C}$ , pendant 5 à 20 heures.

Les nitriles de formule (II) dans lesquels  $\text{R}_2$  représente l'hydrogène sont préparés à partir du phosphonate de formule (VII) dans laquelle  $\text{R}_2$  représente l'hydrogène par attaque nucléophile de l'anion cyanure  $\text{CN}^-$  sur l'époxyde, selon le procédé décrit ci-dessus. Les phosphonates de formule (VII) dans laquelle  $\text{R}_2$  représente l'hydrogène sont préparés selon un procédé décrit dans la littérature (C.E. GRIFFIN et al. J. Org. Chem. 1969, 34, 1532). Il est possible, par clivage sélectif à partir des composés de formule (Ia) de préparer les composés de formule (Id) dans lesquels  $\text{R}_3$  diffèrent de  $\text{R}_4$ , représente l'hydrogène selon le schéma réactionnel :



Cette hydrolyse sélective partielle de la fonction phosphonate s'opère en milieu hydro-organique, notamment le mélange eau-dioxanne, en présence d'un équivalent d'hydroxyde alcalin, notamment l'hydroxyde de sodium ou de potassium, en présence de petites quantités de fluorure de potassium et d'un éther-couronne, à des températures comprises entre  $15^\circ$  et  $40^\circ\text{C}$ , pendant 10 à 12 heures. La saponification des esters de formule (Id) selon le même procédé que celui qui a permis de préparer le composé de formule (Ib) conduit aux acides de formule (Ie) selon le schéma réactionnel ci-après.

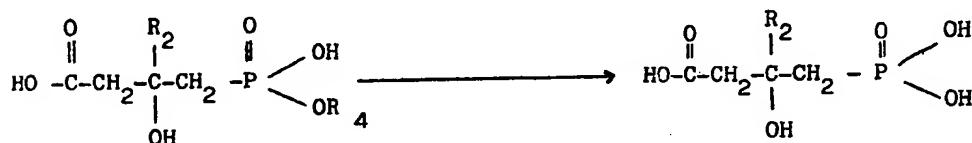
2596393



(Id)

(Ie)

On prépare aussi les composés de formule (Ic) ( $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ ) à partir des composés de formule (Ie) selon le même procédé que les composés de formule (Ib) soit par l'intermédiaire d'un halogénure de triméthylsilyle si  $\text{R}_4$  représente un radical alcoyle ou aralcoyle, soit par hydrogénation catalytique si  $\text{R}_4$  représente un radical aryle. On obtient les acides de formule (Ic) selon le schéma réactionnel :



(Ie)

(Ic)

Les exemples non limitatifs suivants, sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

**EXEMPLE 1** Bromo-1 époxy-2,3 méthyl-2 propane

(VI :  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$  ;  $\text{X} = \text{Br}$ )

On dissout 75 g (1,04 mole) de méthyl-2 propène-2 ol-1 dans 200 ml de sulfure de carbone, on ajoute goutte à goutte à  $-20^\circ\text{C}$ , 180 g (1.132 mole) de brome dissous dans 300 ml de sulfure de carbone. On abandonne le mélange à  $0^\circ\text{C}$  pendant 24 heures. Après évaporation du sulfure de carbone, le résidu est repris par du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 250 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 p.100, séchée sur sulfate de sodium sec et évaporée à sec. Le résidu huileux obtenu, constitué de dibromo-2,3 méthyl-2 propanol, est repris par 200 ml d'eau. On y ajoute 85 g (1.147 mole) d'hydroxyde de calcium par portions. Le milieu réactionnel est chauffé progressivement et on distille sous pression réduite (45 mm Hg).

Le distillat récupéré est constitué de deux phases : la phase inférieure organique est récupérée et dissoute dans 500 ml de dichlorométhane. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de sodium sec et évaporée. On récupère une huile incolore. Rendement : 76 %

5 RMN<sup>1</sup>H en ppm (CDCl<sub>3</sub>) : 1,5 (s, 3H) ; 2,8 (s, 2H) ; 3,4 (s, 2H)

EXEMPLE 2 (Epoxy-2,3 méthyl-2 propyl-1) phosphonate de diéthyle

(VII : R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> ; R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

10 On porte à 120°C, sous argon un mélange de 40 g (0,264 mole) de bromo-1 époxy-2,3 méthyl-2 propane (exemple 1) et de 47,2 g (0,284 mole) de phosphite de triéthyle (V : R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) et distille au fur et à mesure qu'il se forme, la bromure d'éthyle, qui est écarté, à la pression atmosphérique. On laisse alors au reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est alors distillé sous pression réduite (3 mm Hg). On récupère le produit sous forme d'huile incolore. Eb<sub>3</sub> = 96°C,

15 Rendement : 65 %

IR (film) :  $\nu_{P=O} = 1250 \text{ cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H en ppm (CDCl<sub>3</sub>) : 1,35 (t, 6H) ; 1,45 (s, 3H) ; 2,0 (dd, 2H) ; 2,75 (q, 2H) ; 4,1 (m, 4H)

20 EXEMPLE 3 (Cyano-3 hydroxy-2 méthyl-2 propyl-1) phosphonate de diéthyle

(II : R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> ; R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

25 On dissout 4 g (0,081 mole) de cyanure de sodium dans 50 ml d'eau et ajoute à 0°C, goutte à goutte, sous atmosphère inerte, 3,2 ml d'acide acétique glacial. A cette solution on ajoute 14 g (0,067 mole) d'(époxy-2,3 méthyl-2 propyl-1) phosphonate de diéthyle (exemple 2), goutte à goutte. On laisse le milieu réactionnel à température ambiante pendant 16 heures après la fin de l'addition. On verse le milieu réactionnel sur un mélange de 130 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 1N et 130 ml de dichlorométhane. On décante la phase organique et la sèche sur du sulfate de sodium sec. L'évaporation laisse un résidu huileux que l'on purifie par chromatographie sur un lit de silice (élution toluène-acétate d'éthyle 1/1). Huile incolore. Rendement : 84 %.

30

IR (film) :  $\nu_{(C\equiv N)} : 2250 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(P=O)} : 1225 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(OH)} : 3350 \text{ cm}^{-1}$

35

RMN<sup>1</sup>H en ppm (CDCl<sub>3</sub>) : 1,35 (t, 6H) ; 1,55 (t, 3H) ; 2,2 (d, 2H) ; 2,75 (s, 2H) ; 4,15 (q, 4H) ; 4,75 (s, 1H)

EXEMPLE 4 (Cyano-3 hydroxy-2 propyl-1) phosphonate de diéthyle

(II : R<sub>2</sub> = H ; R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

40

Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 3 par addition nucléophile de l'anion cyanure sur l'(époxy-2,3 propyl-1) phosphonate de diéthyle (VII : R<sub>2</sub> = H ; R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

Huile incolore,  $E_{b_{0.01}} = 135^{\circ}\text{C}$ , rendement : 71,5 %

IR (film) :  $\nu_{(\text{C}\equiv\text{N})} : 2250 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(\text{P}=\text{O})} : 1250 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(\text{OH})} : 3400 \text{ cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H en ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,35 (t, 6H) ; 2,1 (dd, 2H) ; 2,65 (d, 2H) ;

4,0 (m, 1H) ; 4,1 (qd, 4H) ; 4,8 (s, 1H)

EXEMPLE 5 [ hydroxy-2 (méthoxyiminométhyl)-3 méthyl-2 propyl-1 ]  
phosphonate de diéthyle

(III :  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{C}_2\text{H}_5$ )

On dissout 24 g (0,102 mole) de (cyano-3 hydroxy-2 méthyl-2 propyl-1)  
phosphonate de diéthyle (exemple 3) dans 300 ml de méthanol sec, que  
l'on a préalablement saturé avec du gaz chlorhydrique, à  $0^{\circ}\text{C}$ . On abandonne  
à  $0^{\circ}\text{C}$ , sous atmosphère inerte, le milieu réactionnel pendant 18 heures.  
On évapore le solvant, sans chauffer, et récupère le chlorhydrate  
de l'imidoester attendu, qui est utilisé sans autre purification dans  
l'étape suivante. Rendement : 90 % (chlorhydrate)

IR (film) :  $\nu_{(\text{C}=\text{N})} : 1660 \text{ cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H en ppm ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1,25 (t, 3H) ; 1,35 (s, 3H) ; 2,15 (d, 2H) ;  
2,60 (s, 2H) ; 3,5 (s, 3H) ; 3,95 (m, 4H)

EXEMPLE 6 [ hydroxy-2 (méthoxyiminométhyl)-3 propyl-1 ] phosphonate  
de diéthyle

(III :  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_2 = \text{H}$  ;  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{C}_2\text{H}_5$ )

Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 5 à partir  
de (cyano-3 hydroxy-2 propyl-1) phosphonate de diéthyle (exemple 4).

Rendement : 85 % (chlorhydrate)

IR (film) :  $\nu_{(\text{C}=\text{N})} : 1660 \text{ cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H en ppm ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1,25 (t, 3H) ; 2,15 (dd, 2H) ; 2,60 (d, 2H) ;  
3,5 (s, 3H) ; 3,80 (m, 1H) ; 4,0 (qd, 4H)

EXEMPLE 7 Diétoxyoxophosphorio-4 hydroxy-3 méthyl-3 butanoate de méthyle

(Ia :  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{C}_2\text{H}_5$ ), dérivé N° 1

On dissout le chlorhydrate de [ hydroxy-2 (méthoxyiminométhyl)-3 méthyl-2  
propyl-1 ] phosphonate de diéthyle (exemple 5) dans 140 ml d'eau et  
on laisse 24 heures à température ambiante. On extrait le milieu réactionnel  
avec du dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur du  
sulfate de sodium sec et évaporés à sec. On récupère un résidu huileux  
que l'on purifie par chromatographie sur un lit de silice (élution : acétate  
d'éthyle)

Huile incolore, rendement : 90 %.

IR (film) :  $\nu_{(\text{OH})}$  : 3400  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(\text{C=O})}$  : 1740  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(\text{P=O})}$  : 1230  $\text{cm}^{-1}$   
 RMN<sup>1</sup>H en ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,35 (t, 6H) ; 1,40 (s, 3H) ; 2,25 (d, 2H) ;  
 2,75 (s, 2H) ; 3,75 (s, 3H) ; 4,20 (q, 4H) ; 4,45 (s, 1H)

**EXEMPLE 8** Diéthoxyoxophosphorio-4 hydroxy-3 butanoate de méthyle

(Ia  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_2 = \text{H}$  ;  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{C}_2\text{H}_5$ ) dérivé N° 2

Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 7 à partir du chlorhydrate de [hydroxy-2 (méthoxyiminométhyl)-3 propyl-1] phosphonate de diéthyle (exemple 6).

Huile incolore , rendement : 85 %

IR (film) :  $\nu_{(\text{OH})}$  : 3400  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(\text{C=O})}$  : 1735  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(\text{P=O})}$  : 1225  $\text{cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H en ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,35 (t, 6H) ; 2,15 (dd, 2H) ; 2,60 (d, 2H) ;  
 4,1 (m, 1H) ; 3,70 (s, 3H) ; 4,21 (q, 4H) ; 4,40 (s, 1H)

**EXEMPLE 9** Hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 méthyl-3 butanoate de méthyle

(Ib  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ ) dérivé N° 3

On ajoute 10,1 ml (0,0764 mole) de bromure de triméthylsilyle sous atmosphère inerte, en maintenant la température entre 0° et 5°C, à une solution de 5 g (0,0186 mole) de diéthoxyoxophosphorio-4 hydroxy-3 méthyl-3 butanoate de méthyle (exemple 7) dissous dans 100 ml de dichlorométhane sec. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante et maintient le milieu réactionnel à cette température pendant 2 heures. On évapore à sec le solvant et reprend le résidu par 120 ml d'eau. La solution aqueuse obtenue est maintenue à température ambiante pendant 30 minutes. On lave cette solution aqueuse avec du dichlorométhane puis de l'éther éthylique. La phase aqueuse est alors lyophilisée, on récupère un composé huileux incolore. Rendement : 97 %

IR (film) :  $\nu_{(\text{C=O})}$  : 1715  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(\text{OH})}$  : 3400  $\text{cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H en ppm ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 1,5 (s, 3H) ; 2,3 (d, 2H) ; 2,8 (s, 2H) ; 3,7 (s, 3H)

**EXEMPLE 10** Hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 butanoate de méthyle

(Ib  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_2 = \text{H}$  ;  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ ) dérivé N° 4

Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 9 à partir de diéthoxyoxophosphorio-4 hydroxy-3 butanoate de méthyle (exemple 8).

Huile incolore, rendement : 96 %

IR (film) :  $\nu_{(\text{C=O})}$  : 1740  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(\text{P=O})}$  : 1225  $\text{cm}^{-1}$

en ppm ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 2,25 (dd, 2H) ; 2,75 (d, 2H) ; 4,0 (m, 1H) ;  
 3,70 (s, 3H)

EXEMPLE 11 Acide hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 méthyl-3 butanoïque

(Ic  $R_1 = H$  ;  $R_2 = CH_3$  ;  $R_3 = R_4 = H$ ) dérivé N° 5

On dissout 3,83 g (0,018 mole) de dihydroxyoxophosphorio-4 hydroxy-3 méthyl-3 butanoate de méthyle (exemple 9) dans 55 ml (0,055 mole) de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N, sous atmosphère inerte, à température ambiante. On maintient le milieu réactionnel à température ambiante pendant une nuit. On évapore le méthanol et la phase aqueuse est lyophilisée. Les cristaux blancs obtenus sont concrétisés avec de l'isopropanol.

Sel trisodique, cristaux blancs, F = 103°C (deliquescent), rendement : 85 %  
IR (KBr) :  $\nu_{(C=O)}$  : 1580  $cm^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H en ppm (D<sub>2</sub>O) : 1,4 (s, 3H) ; 1,8 (d, 2H) ; 2,45 (s, 2H)

RMN<sup>13</sup>C en ppm (D<sub>2</sub>O) : 24,73 et 24,97 ; 35,23 et 41,36 ; 48,22 et 48,64 ; 68,00 ; 178,21

Formation du sel de calcium

On dissout 3,6 g de sel trisodique dans 5,75 ml d'eau et ajoute une solution de 4,7 g de chlorure de calcium dans 7,2 ml d'eau.

Les cristaux qui précipitent sont filtrés et séchés à l'étuve.

Sel calcique, cristaux blancs, F > 260°C.

EXEMPLE 12 Acide hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 butanoïque

(Ic  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ ) dérivé N° 6

Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 11 à partir de l'hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 butanoate de méthyle (exemple 10).

Sel trisodique, cristaux blancs, F (très hygroscopique), rendement : 80 %

IR (KBr) :  $\nu_{(C=O)}$  : 1580  $cm^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H en ppm (D<sub>2</sub>O) : 1,8 (d, 2H) ; 2,40 (s, 2H)

Les résultats des études pharmacologique et toxicologique rapportés ci-après ont mis en évidence les intéressantes propriétés des dérivés de l'invention, tant sur le plan de la toxicité et de la tolérance que sur le plan de leur activité hypolipémiante.

L'invention a donc encore pour objet, un médicament présentant, en particulier, une activité hypolipémiante, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la formule (I) ou de l'une de ses formes stéréoisomères lorsqu'elles existent ainsi que l'un de ses sels d'addition des composés Ib, Ic, Id et Ie, avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

ETUDE TOXICOLOGIQUE

Les composés de l'invention bénéficient d'une bonne tolérance et d'une faible toxicité.

5

Les essais effectués sur différentes espèces animales sur les toxicités aigue, subchronique et chronique n'ont pas mis en évidence une quelconque réaction locale ou générale, perturbation ou anomalie dans les examens biochimiques, macroscopiques et microscopiques effectués tout au long des essais.

10

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

L'action des composés de l'invention a été étudié sur la dyslipoprotéïnémie expérimentale chez le rat comparativement au méglutol.

15

1 - Matériel et méthodes

Les animaux sont des rats mâles pesant entre 150 et 200 g divisés en différents lots (18 lots de 5 rats chacun).

Le régime athérogène est celui décrit par NATH :

20

huile de noix de coco hydrogénée....	24p100
cholestérol.....	1p100
acide cholique.....	1p100
caséine.....	20p100
sels minéraux.....	4p100
huile de maïs.....	1p100
sucrose.....	48p100
vitamines.....	1p100

25

30

La dyslipémie a été installée par l'administration du régime athérogène pendant une période de 7 jours (lots N°7 à 18) ; des lots témoins ont reçu un régime normal non athérogène (lots N° 1 à 6).

Les animaux ont ensuite été traités par tubage gastrique. Ils ont reçu :

35

- . soit 50 mg de méglutol/kg/jour (lots N°3, 4, 9, 10, 15 et 16)
- . soit 50 mg du sel calcique du dérivé N° 5/Kg/jour (lots N°5, 6, 11, 12, 17 et 18).
- . soit de l'eau distillée (lots N° 1, 2, 7, 8, 13 et 14)

2596393

Ce traitement a été réalisé pendant une période de 2 jours (lots N° 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 et 17) sous un régime normal (lots N° 1 à 12) ou sous un régime athérogène (lots N° 13 à 18).

5      2 - Paramètres pharmacologiques

Les animaux ont été sacrifiés 2 heures après la dernière administration de chaque produit et les analyses effectuées ont été les suivantes :

- 10      . cholestérol total, libre, estérifié  
         . cholestérol HDL  
         . triglycérides  
         . phospholipides

15      3 - Résultats

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

20

25

30

35

40

REGIME ATHEROGENE J1 à J9			
	TEMOINS (lot 13)	MEGLUTOL (lot 15)	Dérivé N° 5 (lot 17)
Cholestérol total g/l	1,85 ± 0,11	1,65 ± 0,12	1,31 ± 0,09
Cholestérol libre g/l	0,60 ± 0,07	0,62 ± 0,12	0,39 ± 0,04
Cholestérol HDL g/l	0,10 ± 0,01	0,14 ± 0,03	0,12 ± 0,02
triglycérides g/l	0,46 ± 0,10	0,49 ± 0,06	0,40 ± 0,05
phospholipides g/l	1,17 ± 0,07	1,26 ± 0,07	0,98 ± 0,03



L'examen des résultats obtenus montre que le méglutol, après 2 jours de traitement, ne modifie aucun paramètre de façon significative. Par contre, le dérivé N° 5 provoque, dans les mêmes conditions, une diminution significative du taux de cholestérol total (-29 % ) et des phospholipides (-16 % ) chez les animaux soumis au régime athérogène.

Les résultats des essais toxicologique et pharmacologique qui viennent d'être rapportés, ont mis en évidence la bonne tolérance et les intéressantes propriétés hypolipémiantes des composés de l'invention.

Le médicament de l'invention peut être présenté pour l'administration orale sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés, gélules , gouttes, sirop ou granulés.

Il peut aussi être présenté pour l'administration rectale sous forme de suppositoires et pour l'administration parentérale sous forme de soluté injectable.

Chaque dose unitaire contient avantageusement de 0,010 g à 0,500 g de principe actif en fonction de l'âge du malade et de la gravité de l'affection traitée.

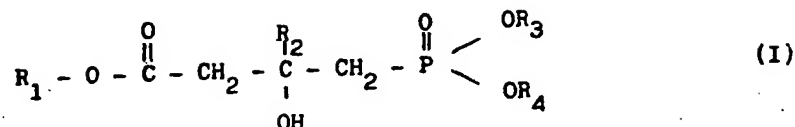
On donnera ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, quelques formulations pharmaceutiques du médicament de l'invention.

- 30 Pour ses intéressantes propriétés hypolipémiantes, le médicament de l'invention est utilement administré aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant dans le traitement des hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes isolées ou associées.

35

REVENDICATIONS

1- Composés de formule



dans laquelle :

-  $R_1$  peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.

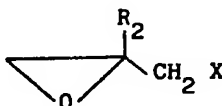
-  $R_2$  peut être l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupe aralcoyle éventuellement substitué.

-  $R_3$  et  $R_4$  peuvent être ensemble ou indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substitué, ainsi que les sels d'addition avec les bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

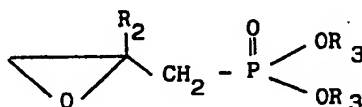
2-Acide hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 méthyl-3 butanoïque.

3-Procédé de préparation des composés de formule (I) selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que :

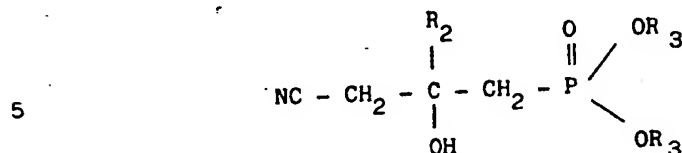
a) un phosphite de formule  $P(OR_3)_3$  (V) dans laquelle  $R_3$  représente un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle est alcoylé par un  $\alpha$ -halogéno-oxirane de formule (VI)



dans lequel  $R_2$  a les valeurs définies pour la formule (I) pour former le phosphonate de formule (VII)

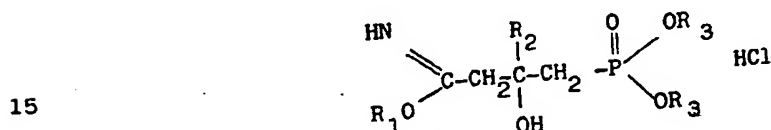


b) Le composé de formule (VII) est traité par attaque nucléophile de l'anion cyanure  $\text{CN}^-$  pour former le nitrile de formule (II)

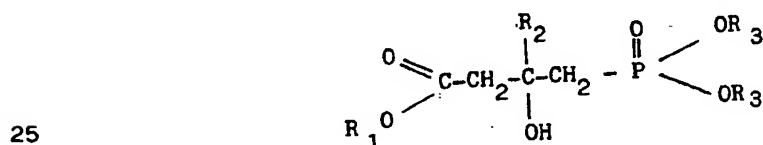


dans laquelle  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  ont les valeurs décrites ci-dessus.

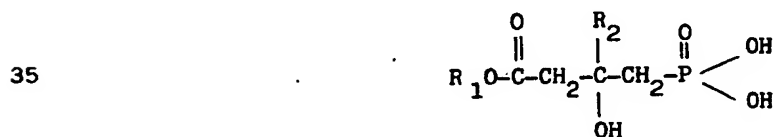
10 c) Sous l'action de l'alcool de formule  $\text{R}_1\text{OH}$  dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un radical alcoyle, le nitrile de formule (II) est transformé en imidoester de formule (III)



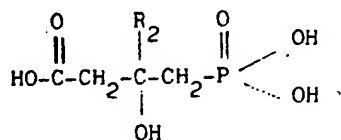
20 d) Par hydrolyse sélective, on obtient les composés de formule Ia dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un radical alcoyle,  $\text{R}_2$  représente l'hydrogène, un radical alcoyle ou aralcoyle, les deux radicaux  $\text{R}_3$  identiques représentent un groupe alcoyle, aryle ou aralcoyle.



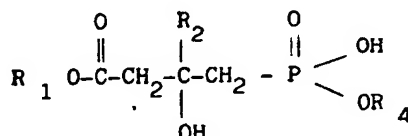
30 4-Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que par clivage sélectif de la fonction phosphonate des esters de formule (Ia) on obtient les acides phosphoniques de formule (Ib) dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  ont les mêmes valeurs que dans la formule (Ia)



5-Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que par saponification de la fonction ester du composé de formule (Ib), on obtient les acides de formule (Ic) dans laquelle  $R_2$  a les mêmes valeurs que dans la formule (Ib)

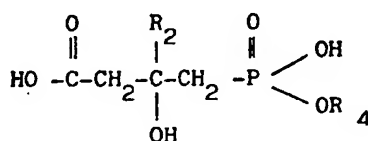


6-Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que par hydrolyse sélective partielle de la fonction phosphonate des composés (Ia) on obtient les composés de formule (Id)



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_4$  ont les mêmes valeurs que dans la formule (Ia).

7-Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que par saponification des esters de formule (Id) on obtient les acides de formule (Ie)



dans laquelle  $R_2$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (Ia).

8-Médicament caractérisé en ce qu'il contient à titre de principe actif un dérivé de formule (I) suivant la revendications 1 ou 2.

9-Médicament selon la revendication 8 caractérisé en ce qu'il contient à titre de principe actif l'acide hydroxy-3 dihydroxyoxophosphorio-4 méthyl-3 butanoïque.

10-Médicament selon les revendications 8 ou 9 caractérisé en ce que chaque dose unitaire contient de 0,010 g à 0,500 g de principe actif.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**